

ОТЗЫВ

**официального оппонента Яснецова Виктора Владимировича
на диссертацию Авакяна Георгия Гагиковича
«Клинико-нейрофизиологическое изучение патогенетических
«мишеней» воздействия современных противоспилептических
препаратов», представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни;
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы исследования

Как известно, эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами, которые дебютируют и развиваются в результате гиперактивизации нейронов и сопровождаются различными клиническими и параклиническими проявлениями. В настоящее время принято считать, что более 1% населения планеты страдают данным тяжелым заболеванием, инвалидизация при котором в России в 7 раз превышает общую по стране.

За последние десятилетия арсенал противоспилептических средств (ПЭС) значительно расширился. Однако даже современные противоспилептические препараты не всегда оказываются достаточно эффективны, а также имеют серьезное побочное действие, особенно при условии многолетнего применения, что крайне отрицательно сказывается на качестве жизни больных и приводит к ощутимым социально-экономическим потерям. Кроме того, существенной проблемой эпилептологии продолжает оставаться наличие фармакорезистентных форм заболевания. В связи с этим на сегодняшний день существует необходимость дальнейшего совершенствования подходов к фармакотерапии эпилепсии.

Поэтому актуальность диссертационной работы Авакяна Г.Г., посвященной экспериментальному, нейрофизиологическому и клиническому изучению эффективности и патогенетических мишеней современных ПЭС, их комбинаций, а также разработке новых технологий с целью оптимизации

лечения больных с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Учитывая достаточный объем хорошо спланированных исследований (отбор по критериям включения и исключения из 1815 больных, сравнительное открытое проспективное клиническое исследование с участием 910 пациентов с фокальной эпилепсией, а также сравнительное когортное клинико-нейрофизиологическое исследование и нейровизуализационное исследование с участием 240 пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией), использование современных и адекватных поставленным задачам методов исследования (фармакологические, нейрофизиологические и клинико-инструментальные), а также детальный анализ полученных результатов можно утверждать, что выводы, рекомендации и положения диссертации экспериментально обоснованы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

В работе впервые проведена сравнительная клиническая оценка эффективности различных ПЭС (как при моно-, так и при комбинированной терапии) у первичных пациентов с фокальной эпилепсией. Так, контроль над приступами оказался выше при применении леветирацетама, а сочетание вальпроевой кислоты с ламотриджином по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой увеличивало долю лиц с ремиссией с 41,5 до 58,8%. В

случае сочетания вальпроевой кислоты с кабамазепином доля больных с аггравацией оказалась в 2 раза выше, чем при монотерапии вальпроевой кислотой, и в 10 раз выше, чем при комбинированной терапии вальпроевой кислотой с ламотриджином.

Также исследована динамика клинической картины и нейрофизиологических показателей биоэлектрической активности головного мозга методом видео ЭЭГ-мониторинга у пациентов с фармакорезистентными фокальными симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии на фоне различной комбинированной фармакотерапии.

На модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии установлено, что леветирацетам подавляет эпилептиформную активность в детерминантном первичном очаге (ипсилатеральная кора) в I и гиппокампе во II стадии формирования эпилептической системы. В свою очередь вальпроевая кислота подавляет эпилептиформную активность в обеих стадиях в коре и гипоталамусе, что может обуславливать ее способность купировать эпилептический статус. Показано, что лакосамид вызывает ослабление межцентральных корково-гиппокампальных связей и его мишенями являются кора и гиппокамп, влияние карбамазепина направлено в первую очередь на доминантную структуру головного мозга, действие ламотриджина – на кору, а основной мишенью топирамата оказались контрлатеральная кора.

Обнаружено, что 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол) на наночастицах на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с лецитином обладает выраженной противосудорожной активностью на различных экспериментальных моделях эпилепсии, предотвращая развитие тонической экстензии и гибель животных и значительно превосходя по выраженности и спектру действия мексидол в субстанции.

Кроме того, продемонстрировано, что электрофизиологические механизмы реализации противоэпилептического действия нового соединения бепродон зависят от стадии развития эпилептической системы и направлены

на детерминатные очаги: на первой стадии ее развития – на корковые, а на второй стадии – подкорковые, особенно в гипоталамусе.

Научно-практическая значимость

Автором определена целесообразность применения различных комбинаций базисных ПЭС и препаратов нового поколения и доказана их эффективность при фармакорезистентных формах эпилепсии.

Также в работе предложен алгоритм лечения фокальных эпилепсий и возможность персонифицированной терапии фармакорезистентных фокальных симптоматических и криптогенных форм, что может быть использовано для повышения эффективности лечения, улучшения качества жизни больных и их социальной адаптации.

Экспериментальные данные об отличиях в спектре противозепилептической активности, механизмах действия и мишенях как классических, так и новых ПЭС на различных стадиях формирования эпилептической системы дают возможность прогнозировать особенности клинического применения отдельных препаратов.

Результаты исследования мексидола на наночастицах и нового соединения бепродона являются обоснованием для их дальнейшего углубленного доклинического изучения в качестве потенциальных противозепилептических средств.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 322 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов экспериментального и клинического исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 190 отечественных и 259 иностранных источников. Диссертация содержит 58 таблиц, 42 рисунка и 3 схемы.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования, сведения о публикациях основных результатов.

В обзоре литературы проанализированы данные об этиологии и патогенезе эпилепсии, современных принципах ее фармакотерапии, а также возможности использование нанотехнологий для создания новых противосудорожных препаратов.

В главе 2 представлены результаты изучения эффективности ПЭС при моно- и комбинированной терапии, в том числе и при фармакорезистентных формах заболевания, а также дана характеристика электроэнцефалографических и нейровизуализационных методов исследования пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

Глава 3 посвящена экспериментальным исследованиям механизма действия различных ПЭС и определению их мишеней, сравнению эффективности 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидол) на наночастицах с указанным препаратом в субстанции на различных моделях эпилепсии, а также изучению влияния нового соединения бепродона на эпилептиформную активность крыс на модели экспериментальной кобальтовой эпилепсии.

В главе 4 подведены общие итоги исследования, в краткой форме обобщены основные положения диссертации, проведен анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных данных, обоснованы, строго аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Результаты исследований полностью опубликованы в 54 печатных работах, в том числе в 48 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ (из них 40 – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus), 1 – в иностранном журнале, а также 1 монография и 1 патент РФ на изобретение.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертации нет.

Однако в ней, как и в любой большой работе, встречаются некоторые опечатки, неточности и неудачные стилистические обороты.

Также при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Чем может быть обусловлена эффективность 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидол) на наночастицах на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с лецитином на модели эпилептического статуса в отличие от субстанции мексидола?

2. Какими, по Вашему мнению, побочными эффектами может обладать новое экспериментальное противосудорожное средство бепродон?

Следует отметить, что сделанные замечания, безусловно, не снижают общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Авакяна Георгия Гагиковича «Клинико-нейрофизиологическое изучение патогенетических «мишеней» воздействия современных противэпилептических препаратов» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области неврологии и экспериментальной и клинической фармакологии – определение мишеней современных противэпилептических

средств и оптимизация лечения больных с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии.

По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и объему проведенных исследований работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории экспериментальной
и клинической фармакологии
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Государственный научный центр РФ –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН),
доктор медицинских наук

 Яснецов Виктор Владимирович

«27» 08 2021 г.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А,
телефон: 8 (903) 700-87-18, e-mail: vicyas@yandex.ru

Подпись д.м.н. Яснецова В.В. заверяю

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук

 Левинских Маргарита Александровна

